



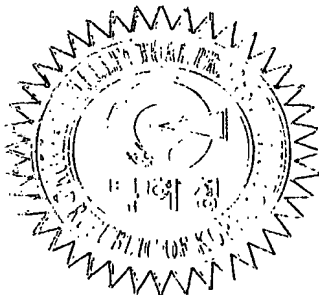
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0020401  
Application Number

출원 년 월 일 : 2004년 03월 25일  
Date of Application MAR 25, 2004

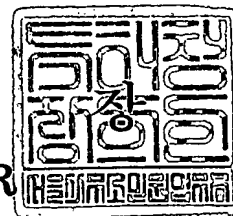
출원인 : 주식회사 태평양  
Applicant(s) AMOREPACIFIC CORPORATION



2004 년 05 월 27 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.03.25
【발명의 명칭】	항노화 효과를 나타내는 히드록삼산 유도체 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Hydroxamic acid derivative having anti-aging activity and preparation method thereof
【출원인】	
【명칭】	주식회사 태평양
【출원인코드】	1-1998-003983-5
【대리인】	
【성명】	윤동열
【대리인코드】	9-1998-000307-3
【포괄위임등록번호】	2003-051571-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	노호식
【성명의 영문표기】	RHO, Ho Sik
【주민등록번호】	700424-1231316
【우편번호】	442-470
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 4단지 청명주공아파트 405동 1704호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	백흥수
【성명의 영문표기】	BAEK, Heung Soo
【주민등록번호】	720531-1056917
【우편번호】	153-809
【주소】	서울특별시 금천구 독산4동 200-14
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김수정
【성명의 영문표기】	KIM, Su Jong
【주민등록번호】	730107-2780714

【우편번호】	449-904
【주소】	경기도 용인시 기흥읍 보라리 314-1
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	채병근
【성명의 영문표기】	CHAE,Byung Geun
【주민등록번호】	670522-1807616
【우편번호】	138-751
【주소】	서울특별시 송파구 가락본동 금호아파트 102동 1404호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이병석
【성명의 영문표기】	LEE,Byoung-seok
【주민등록번호】	730705-1665619
【우편번호】	441-841
【주소】	경기도 수원시 권선구 금곡동 243번지 동성아파트 101동 1802호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김배환
【성명의 영문표기】	KIM,Bae Hwan
【주민등록번호】	700115-1226637
【우편번호】	442-726
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 벽적골9단지주공아파트 903동 606호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최규호
【성명의 영문표기】	CHOI,Gyu Ho
【주민등록번호】	740118-1358323
【우편번호】	449-904
【주소】	경기도 용인시 기흥읍 보라리 314-1
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 손의동  
 【성명의 영문표기】 SON, Eui Dong  
 【주민등록번호】 690301-1350922  
 【우편번호】 442-470  
 【주소】 경기도 수원시 팔달구 영통동 4단지 청명주공아파트 406동 702호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이해광  
 【성명의 영문표기】 LEE, Hae Kwang  
 【주민등록번호】 640730-1046613  
 【우편번호】 449-598  
 【주소】 경기도 용인시 기흥읍 신갈리 166 새릉골 풍림아파트 105동 1504호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김덕희  
 【성명의 영문표기】 KIM, Duck Hee  
 【주민등록번호】 601013-2051117  
 【우편번호】 137-030  
 【주소】 서울특별시 서초구 잠원동 웨밀리아파트 2동 902호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 장이섭  
 【성명의 영문표기】 CHANG, Ih Seop  
 【주민등록번호】 580910-1386711  
 【우편번호】 449-846  
 【주소】 경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 703 동보아파트 102동 1104호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이옥섭  
 【성명의 영문표기】 LEE, Ok Sub  
 【주민등록번호】 511020-1117110

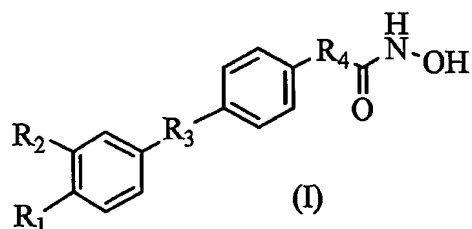
**【우편번호】** 449-531  
**【주소】** 경기도 용인시 성북동 726번지 성동마을 LG3빌리지 3차 309동 1504호  
**【국적】** KR  
**【우선권주장】**  
**【출원국명】** KR  
**【출원종류】** 특허  
**【출원번호】** 10-2003-0059177  
**【출원일자】** 2003.08.26  
**【증명서류】** 첨부  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 윤동열 (인)  
**【수수료】**  
**【기본출원료】** 58 면 38,000 원  
**【가산출원료】** 0 면 0 원  
**【우선권주장료】** 1 건 26,000 원  
**【심사청구료】** 7 항 333,000 원  
**【합계】** 397,000 원  
**【첨부서류】** 1. 위임장[2003년 7월 24일자 포괄위임등록]\_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 히드록삼산(Hydroxamic acid) 유도체 및 그 제조방법에 관한 것이다:

## [화학식 1]



상기 식 중에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 알킬 또는  $C_{3-6}$ 의 알킬 고리이고;

$R_3$ 는 CONH, NHCO, CONR<sub>5</sub>, 또는 NR<sub>5</sub>CO 이며, 이때,  $R_5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$ 의 알킬이고; 및

$R_4$ 는  $-(CH)_n-$  이며,  $n = 0, 1$ 이다.

또한 본 발명은 상기 화학식 1의 히드록삼산 유도체를 유효성분으로 함유하는 피부노화 방지용 피부 외용제 조성물에 관한 것이다.

## 【색인어】

레티노이드 \* 레티노익산 수용체 \* 히드록삼산 유도체 \* 항노화 \* 콜라겐 \* 엘라스틴 \* 콜라게나아제 발현억제 \* 엘라스테이즈 발현억제 \* 탄력 개선 \* 피부 외용제

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

항노화 효과를 나타내는 히드록삼산 유도체 및 이의 제조방법{Hydroxamic acid derivative having anti-aging activity and preparation method thereof}

## 【발명의 상세한 설명】

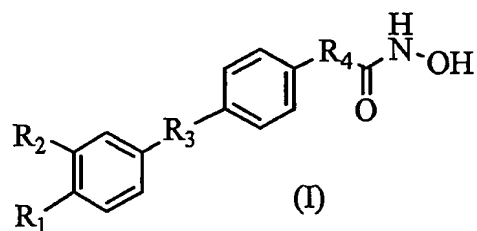
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 항노화 효과를 나타내는 히드록삼산(Hydroxamic acid) 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것이다:

<2> [화학식 1]

<3>



<4> 상기 식 중에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 알킬 또는  $C_{3-6}$ 의 알킬 고리이고;

<5>  $R_3$ 는 CONH, NHCO,  $CONR_5$ , 또는  $NR_5CO$  이며, 이때,  $R_5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$ 의 알킬이고; 및

<6>  $R_4$ 는  $-(CH)_n-$  이며,  $n = 0, 1$ 이다.

<7> 모든 생물은 나이를 먹으면서 노화되며 피부도 마찬가지이다. 이러한 노화를 지연하고자 하는 노력은 끊임없이 이어져 왔으며, 이에 따라 노화의 본질이 무엇이며 노화가 왜 일어나

는지에 대한 의문은 끊임없이 제기되고 있다. 피부의 노화는 그 요인에 따라 크게 두 가지로 구분할 수 있다. 그 중 하나인 자연적인 노화(Intrinsic aging)는 피부의 구조와 생리적인 기능이 나이를 먹으면서 지속적인 감퇴를 일으키는 것이고, 다른 하나인 외적 노화(Extrinsic aging)는 태양광선 등 누적된 외부 스트레스로 인해 발생하는 것이다. 특히 태양광은 잘 알려진 노화 원인의 하나로 장시간 자외선에 노출된 피부는 각질층이 두꺼워지고 피부의 주요 구성 요소인 콜라겐과 엘라스틴이 변성되어 피부의 탄력성을 잃어가게 된다. 이처럼 피부의 노화현상은 여러 가지 기능적, 구조적 변화를 수반한다.

<8> 우선 노화에 따른 피부의 구조적 변화를 살펴보면, 피부의 구성성분인 표피, 진피 및 피하조직의 두께가 얇아진다. 또한, 피부의 탄력과 인장을 담당하는 진피 조직의 세포외 기질(ECM; extracellular matrix) 성분이 변화하게 된다. ECM은 크게 두 가지 성분으로 구성되어 있다. 하나는 ECM 전체의 약 2~4%를 차지하는 탄력섬유(elastic fiber)이며, 또 다른 하나는 ECM 전체의 약 70~80%를 차지하고 있는 콜라겐이다. 노화가 진행됨에 따라 피부의 탄력성이 크게 감소되는 데 이는 콜라겐과 엘라스틴의 감소에 기인한다. 이러한 콜라겐과 엘라스틴은 여러 가지 요인에 의해서 조절되는데, 콜라게나아제(collagenase)와 엘라스테아제(elastase) 같은 기질 메탈로 프로테아제(matrix metallo protease)의 발현으로 인하여 생성된 콜라겐과 엘라스틴이 분해되어 결과적으로 피부 내의 콜라겐 함량이 줄어드는 현상이 나타나게 된다. 진피에서 콜라겐과 엘라스틴이 줄어들면, 피부의 표피는 거칠어지며 노화현상인 탄력감소가 나타난다.

<9> 이러한 탄력감소의 원인이 되는 콜라겐 및 엘라스틴의 감소를 억제하려는 목적으로 여러 가지 물질들이 개발되어 사용되고 있는데, 특히 레티놀과 레티노익산 등의 레티노이드의 주름 개선 또는 탄력개선 효과는 알려진 사실이다(Dermatology therapy, 1998, 16, 357~364). 하지



만 이들 레티노이드는 주름개선 또는 탄력개선이라는 긍정적인 효과와 더불어, 소량만을 피부에 적용하여도 자극이 나타난다는 단점을 가지며, 또한 불안정성으로 인하여 공기 중에 노출되면 쉽게 산화 변질되기 때문에 사용하는데 많은 제약이 있다. 이에 레티노이드를 안정화하기 위한 연구는 계속해서 진행되고 있으나, 아직까지 피부에 대한 자극 즉 안전성의 문제는 해결되지 않고 있는 실정이다.

- 10> 레티노이드는 레티놀, 레티노익산 또는 이의 유도체를 일컫는 말이다. 레티노이드는 다양한 생물학적 작용을 나타내는데 피부와 관련하여서는 과각질화, 여드름에 대한 효과가 보고되고 있으며, 피부주름과 관련하여서는 콜라겐 생성 촉진과 콜라겐 분해 효소인 콜라게나아제(Collagenase)의 억제 능력이 일반적으로 받아들여지고 있다(The Journal of Investigative Dermatology, 1991, 96, 975~978). 또 탄력감소와 관련하여서는 엘라스테아제(elastase)의 발현도 억제하는 효과가 있다.
- 11> 현재까지 레티노이드의 개발 배경을 살펴보면 초기에는 단순한 레티놀과 레티노익산의 변형에 의한 유도체화로 개발되었으며, 이와 같은 변형의 예로는 레티닐 팔미테이트(Retinyl palmitate)를 들 수 있다. 다음으로는 벤조산을 이용한 유도체로 이러한 화합물을 아로티노이드(Arotinoid)라고 한다(J. Med. Chem, 1988, 31, 2182~2192). 최근에는 아로티노이드 화합물의 벤젠링에 헤테로 원자를 도입한 화합물들이 개발되고 있는데, 이를 헤테로아로티노이드(Heteroarotinoid)라 한다(J. Med. Chem, 1999, 42, 4434~4445).
- 12> 레티노이드의 피부에서 나타나는 생물학적인 효과는, 레티노이드가 레티노익산 수용체라고 불리는 세포내(inter cellular) 수용체에 작용하여 나타난다(British Journal of dermatology, 1999, 140, 12~17). 레티노이드의 구조적 특징은 테트라메틸 시클로 헥산, 불포화 탄소결합 및 카르복시산(carboxylic acid)으로 이루어져 나타난다. 특히 카르복시산

(carboxylic acid) 부분은 레티노이드 류가 효과를 나타내는데 필수적인 부분으로 수용체에 작용할 때 쉽게 음이온으로 변형되어 작용한다(Chem. Pharm. Bull, 2001, 49, 501~503).

- 13> 아로티노이드는 벤조산으로 레티노익산의 카르복시산을 대체한 구조이다. 벤조산이 쉽게 음이온으로 변형되어 음이온으로 작용한다. 최근의 연구경향에서 다양한 치환기를 사용하여 카르복시산을 대체하는 유도체들이 합성되고 있다. 이러한 치환체의 변형을 통해서 얻고자 하는 것은 기존의 레티노이드가 나타내는 효능은 그대로 유지하면서 레티노이드의 단점인 독성과 불안전성 및 이러한 불안정성을 감소하려는 방향으로 연구가 이루어져 왔다.

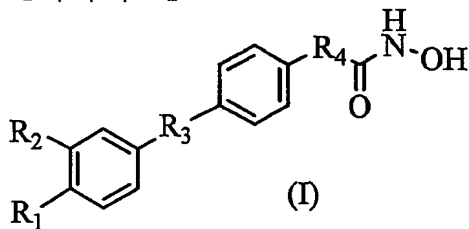
#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 14> 이에 본 발명자들은 레티노이드의 문제점인 피부 자극 문제를 해결함과 동시에, 피부 의 용제로서 제형의 불안정성을 해결할 수 있는 방법을 연구한 결과, 새로운 형태의 레티노이드인 히드록삼산을 합성하게 되었고, 나아가, 이러한 히드록삼산의 유도체가 종래에 사용되어 왔던 레티놀과 레티노익산이 나타내는 피부자극 및 변색, 변취 등을 나타내지 않는 안전성과 안정성을 가진 화합물이라는 것을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- 15> 따라서, 본 발명의 목적은 레티노이드로서 작용하여 콜라겐 생성 효과, 콜라겐을 분해하는 효소인 콜라게나아제 발현억제, 엘라스틴을 분해하는 효소인 엘라스테아제의 발현억제 효과를 나타내는 신규 히드록삼산 유도체 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

## 【발명의 구성 및 작용】

- :16> 히드록삼산(Hydroxamic acid)은 금속이온 킬레이터(chelator)로 널리 알려진 물질이다. 히드록삼산의 구조적인 특징을 살펴보면 카르보닐기(carbonyl group)와 이웃한 히드록실 아민의 히드록시기가 금속이온과 킬레이션을 형성한다.
- :17> 또 하나의 특징은 히드록실 아민의 히드록시기가 쉽게 음이온을 형성하여 카르복시산(carboxylic acid)과 유사한 형태로 사용될 수 있다는 점이다. 이러한 히드록삼산의 구조적인 특성을 이용하여 새로운 레티노이드를 합성하였고, 레티노익산 수용체(retinoic acid receptor)에 아고니스트(agonist)로 작용함을 확인하였다. 이와 같이 히드록삼산의 구조를 가지면서 레티노이드로 작용된 예는 아직까지 보고된 바 없다.
- :18> 본 발명은 레티노이드의 일종인 하기 화학식 1로 표시되는 히드록삼산 유도체에 관한 것이다:

## :19&gt; 【화학식 1】



- :20> 상기 식 중에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 알킬 또는  $C_{3-6}$ 의 알킬 고리이고;
- :21>  $R_3$ 는 CONH, NHCO, CONR<sub>5</sub>, 또는 NR<sub>5</sub>CO 이며, 이때,  $R_5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$ 의 알킬이고; 및
- :22>  $R_4$ 는  $-(CH)_n-$  이며,  $n = 0, 1$ 이다.

- 23> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 히드록삼산 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- 24> 상기 화학식 1의 히드록삼산 유도체를 제조하는 과정을 살펴보면,
- 25> 1) 벤조산과 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸에스테르와 반응시켜 아미드 결합을 만드는 단계;
- 26> 2) 모노 메틸 테레프탈레이트와 아닐린을 반응시켜 아미드 결합을 만드는 단계;
- 27> 3) 상기 단계에서 생성된 벤즈아미드의 아미드결합을 알킬로 치환하는 단계;
- 28> 4) 상기 단계에서 생성된 벤즈아미드 또는 알킬기가 치환된 벤즈아미드의 에스테르를 가수분해하는 단계; 및
- 29> 5) 상기 가수분해를 통해 생성된 산을 히드록삼산으로 변형시키는 단계;
- 30> 를 포함한다.
- 31> 특히, 마지막 단계에서 히드록삼산 유도체를 제조하는 과정에서 보호/탈보호 반응을 거치지 않고 한 단계로 반응시킴으로써 효율성을 높였다.
- 32> 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- 33> 본 발명에서 제조하는 새로운 개념의 레티노이드인 히드록삼산 유도체는 하기에서 구체적인 예로든 다음과 같은 두 가지 제조 방법을 통해 얻을 수 있다.
- 34> 먼저, 첫 번째 제조공정을 살펴보면 제조공정 1은
- 35> a) 벤조산과 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸에스테르와 반응시켜 벤즈아미드 화합물을 제조하는 단계;
- 36> b) 생성된 벤즈아미드의 아미드 결합을 알킬로 치환하는 단계 ;

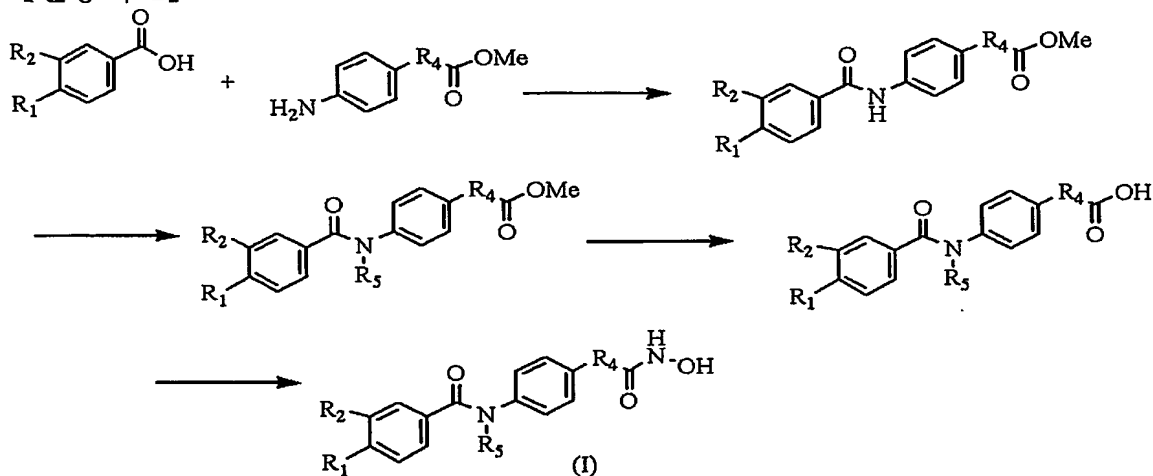
37> b) 생성된 벤즈아미드 또는 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물이 가지고 있는 메틸에스테르를 가수분해하여 산을 제조하는 단계; 및

38> c) 상기 산과 히드록실 아민 염산염을 반응시켜 히드록삼산 유도체를 제조하는 단계;

39> 를 포함한다.

40> 본 발명에 따른 제조방법을 하기 반응식을 통해 보다 구체적으로 설명한다. 먼저, 상기 제조공정 1은 하기 반응식 1로 나타낼 수 있다.

41> 【반응식 1】



42> 상기 식 중에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 는 수소, C<sub>1-10</sub>의 알킬 또는 C<sub>3-6</sub>의 알킬 고리이고, R<sub>5</sub>는 수소 또는 C<sub>1-10</sub>의 알킬이며; 및

43> R<sub>4</sub>는 -(CH)<sub>n</sub>-이고, n = 0, 1이다.

44> 우선 에틸 클로로포름산염을 벤조산에 대해 1.2 당량 사용하여 벤조산을 무수화합물로 전환한다. 이 때, 사용할 수 있는 용매로는 피리딘, N-메틸 모르폴린 등이 있다. 이 단계에서 합성한 무수화합물을 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸 에스테르와

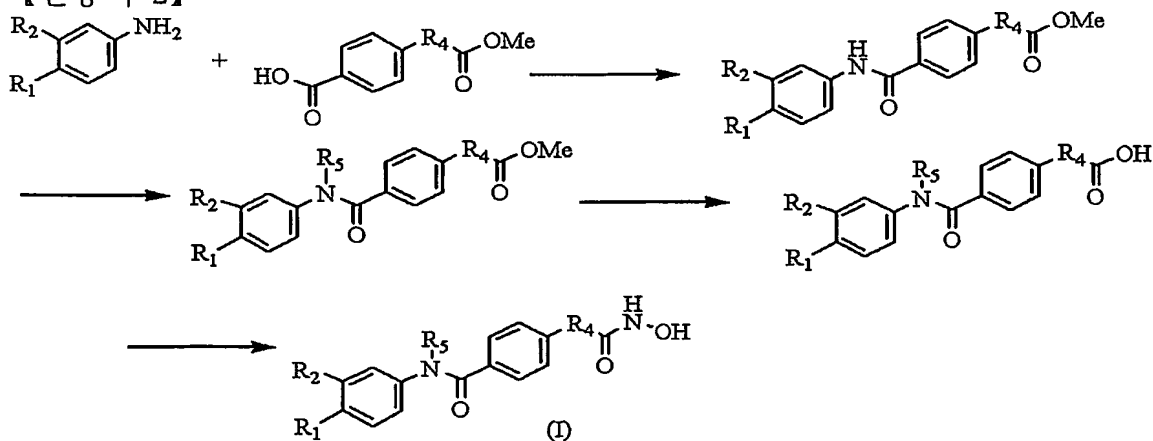
반응하여 벤즈아미드 화합물을 생성한다. 이 반응에 사용할 수 있는 용매로는 피리딘, N-메틸 모르폴린 등을 들 수 있다. 또한 N,N-디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등의 용매에서는 트리에틸 아민을 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸 에스테르 1.2 당량 만큼 함께 사용하여 반응을 진행시킬 수 있다. 가장 바람직하게는 피리딘을 사용하는 것이 좋다. 반응온도는 10~20℃가 가장 이상적이며, 이보다 낮은 온도에서는 반응물인 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸 에스테르가 남아 반응 생성물로부터 제거가 용이하지 않고, 반면에 20℃ 이상의 온도에서는 무수화합물이 가수분해되어 반응생성물의 수득율이 줄어들게 된다.

- 45> 합성한 벤즈아미드 화합물을 N,N-디메틸포름아미드 용매에서 알킬 할라이드와 반응하여 아미드결합에 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물을 합성한다. 이때, 염기로는 소듐 하이드라이드(sodium hydride)를 벤즈아미드의 1.2 당량비로, 알킬 할라이드도 벤즈아미드의 1.2 당량비로 사용한다. 또한 알킬 할라이드로는 브로모 메탄, 브로모 에탄, 브로모 프로판, 브로모 이소프로판, 브로모 부탄, 브로모 tert-부탄 등을 사용할 수 있다.
- 46> 그런다음 아미드결합에 알킬기가 치환되지 않은 벤즈아미드와 아미드 결합에 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물들이 가지고 있는 메틸 에스테르를 가수분해하여 산으로 전환한다. 생성된 산을 에틸 클로로포름산염을 사용하여 무수화합물로 전환하고, 이때 에틸 클로로포름산염의 양은 산에 대해서 1.2 당량으로 사용한다. 이 때에도 용매로는 피리딘, N-메틸 모르폴린 등을 사용할 수 있다.
- 47> 상기 단계에서 합성한 무수화합물을 히드록실 아민 염산염과 반응하여 히드록삼산 화합물을 생성한다. 이 반응에서도 용매로는 피리딘, N-메틸 모르폴린 등을 사용할 수 있으며, 또는 N,N-디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등의 용매에서는 트리에틸 아민을

히드록실 아민 염산염의 1.2 당량의 양 만큼 함께 사용하여 반응을 진행시킬 수 있다. 가장 바람직하게는 용매로 피리딘을 사용하는 것이 좋다. 반응온도는 0~10℃가 가장 이상적이며, 이보다 낮은 온도에서는 반응물인 히드록실 아민 염산염이 남아 반응생성물의 수득율이 줄어들게 되고, 이보다 높은 온도에서는 히드록실아민의 히드록시기와 반응하는 부 생성물이 얻어져 반응 생성물로부터 제거가 용이하지 않다.

- 48> 본 발명에 의한 히드록삼산 유도체를 제조하는 또 다른 방법인 제조공정 2는
- 49> a) 아닐린과 모노 메틸 테레프탈레이트를 반응시켜 벤즈아미드 화합물을 제조하는 단계;
- 50> b) 생성된 벤즈아미드의 아미드 결합을 알킬로 치환하는 단계;
- 51> c) 생성된 벤즈아미드 또는 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물이 가지고 있는 메틸에스테르를 가수분해하여 산을 제조하는 단계; 및
- 52> d) 제조된 산과 히드록실 아민 염산염을 반응시켜 히드록삼산 유도체를 제조하는 단계;
- 53> 를 포함하며, 이를 하기 반응식 2에 나타내었다.

54> 【반응식 2】



- :55> 상기 식 중에서,  $R_1$  및  $R_2$  는 수소,  $C_{1-10}$ 의 알킬 또는  $C_{3-6}$ 의 알킬 고리이고,  $R_5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$ 의 알킬이며; 및
- :56>  $R_4$ 는  $-(CH)_n-$ 이고,  $n = 0, 1$ 이다.
- :57> 먼저, 반응식 1에서 살펴본 바와 같이 에틸 클로로포름산염을 사용하여 모노 테레프탈레이트를 무수화합물로 전환한다. 이와 같이 합성한 무수화합물을 아닐린과 반응하여 벤즈아미드 화합물을 생성한다. 추후 진행되는 반응은 반응식 1과 동일한 방법으로 실시한다.
- :58> 상기와 같은 제조방법에 의해 얻어지는 화학식 1의 히드록삼산 유도체의 구체적인 예로는,
- :59> 1, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]벤즈아미드,
- :60> 2, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드,
- :61> 3, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드,
- :62> 4, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드,
- :63> 5, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드,
- :64> 6, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드,
- :65> 7, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드,
- :66> 8, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,
- :67> 9, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,



- 68> 10, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-벤즈아미드,
- 69> 11, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-메틸페닐]카르복시아미드,
- 70> 12, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3-메틸페닐]카르복시아미드,
- 71> 13, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-에틸페닐]카르복시아미드,
- 72> 14, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-프로필페닐]카르복시아미드,
- 73> 15, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,
- 74> 16, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-부틸페닐]카르복시아미드,
- 75> 17, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,
- 76> 18, N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,
- 77> 19, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐]벤즈아미드,
- 78> 20, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드,
- 79> 21, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드,
- 80> 22, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드,
- 81> 23, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드,
- 82> 24, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드,
- 83> 25, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드,
- 84> 26, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,
- 85> 27, N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,

- 86> 28, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-벤즈아미드,
- 87> 29, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드,
- 88> 30, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드,
- 89> 31, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드,
- 90> 32, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드,
- 91> 33, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,
- 92> 34, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드,
- 93> 35, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,
- 94> 36, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,
- 95> 37, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-벤즈아미드,
- 96> 38, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드,
- 97> 39, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드,
- 98> 40, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드,
- 99> 41, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드,
- 00> 42, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,
- 01> 43, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드,
- 02> 44, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드, 및
- 03> 45, [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드
- 04> 를 들 수 있다.

- 05>       상기한 공정에 의해 제조한 화학식 1의 히드록삼산 유도체는 레티노이드(retinoid)로서 레티노익산 수용체(retinoic acid receptor)에 아고니스트(agonist)로 작용하며, 레티노이드 효과에 기인하여 콜라겐 생성을 증가시키는 효과 및 콜라겐을 분해하는 효소인 콜라게나아제, 엘라스틴을 분해하는 효소인 엘라스테아제의 발현을 억제하는 효과가 있다. 따라서, 본 발명에서 제조한 화학식 1의 히드록삼산 유도체는 피부의 탄력개선효과를 나타내는 의약품 및 피부 외용제의 유효성분으로 사용할 수 있다.
- 06>       이하, 실시예를 통하여 본 발명에 따른 히드록삼산 화합물의 제조방법을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명한 것이다.
- 07>       [실시예 1] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]벤즈아미드의 제조
- 08>       20.0g의 벤조산(0.16mol)을 피리딘 250ml에 녹이고, 10℃ 빙수욕에서 냉각하여 에틸 클로로포름산염 23.1g(0.21mol)을 30분 동안 적가하였다. 상온에서 2시간 교반한 다음 반응액을 여과하여 염을 제거한 후 무수화합물(30.2g, 0.15mol)을 얻었다. 메틸 아미노 벤조에이트 24.1g(0.16mol)을 피리딘 250ml에 녹이고, 10℃ 빙수욕에서 냉각하여 앞 단계에서 얻은 무수화합물을 30분 동안 적가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 뒤 용매를 증류하고 잔사를 초산에틸 300ml에 녹인 후, 초산에틸 용액을 5% 염산과 증류수로 세척하고 황산마그네슘과 활성탄을 가

하여 건조, 탈색하였다. 불용물을 여과하고 여액을 감압 하에서 증발시켜 반응 생성물인 메틸 4-(페닐 카보닐아미노)벤조에이트(34.7g, 85% 수율)를 미색 고체로 얻었다.

- .09> 다음으로 메틸 4-(페닐 카보닐아미노)벤조에이트(34.7g)를 메탄올 500ml에 넣어 녹인 뒤 KOH 10% 용액 50ml를 넣고 3시간 동안 교반하였다. 교반 후 염산 용액으로 중화하여 생성된 고체를 여과하여 산 화합물인 4-(페닐 카보닐 아미노)벤조산(26.2g, 80% 수율)을 얻었다.
- .10> 생성된 4-(페닐 카보닐 아미노)벤조산(24.1g, 0.10mol)을 피리딘 200ml에 녹이고, 10℃ 빙수욕에서 냉각하여 에틸 클로로포름산염 22.9g(0.13mol)을 30분 동안 적가하였다. 상온에서 2시간 교반한 뒤 반응액을 여과하고 염을 제거하여 생성된 무수화합물(38.7g, 0.12mol)을 얻었다.
- .11> 6.9g의 히드록실 아민 염산염(0.10mol)을 피리딘 100ml에 녹이고, 10℃ 빙수욕에서 냉각하여 앞 단계에서 얻은 무수화합물을 30분 동안 적가하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 뒤 용매를 증류하고 잔사를 초산에틸 300ml에 녹인 후, 초산에틸 용액을 5% 염산과 증류수로 세척하고 황산마그네슘과 활성탄을 가하여 건조, 탈색하였다. 불용물을 여과하고 여액을 감압 하에서 증발시켜 최종 생성물인 N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]벤즈아미드(16.6g, 65% 수율)를 미색 고체로 얻었다.
- .12> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- .13>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.01(m, 5H), 7.64(m, 4H).
- .14> [실시예 2] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드의 제조

- 15> 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 16> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 17>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 2.33(s, 3H).
- 18> [실시예 3] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 19> 벤조산 대신에 3-메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.2g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 20> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.50
- 21>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.90(m, 6H), 7.23(m, 2H), 2.40(s, 3H).
- 22> [실시예 4] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 23> 벤조산 대신에 4-에틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.4g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 24> TLC(초산에틸:헥산 = 1:4)  $R_f$  = 0.54
- 25>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.91(m, 4H), 7.81(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.50(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 2.51(m, 2H), 1.19(m, 3H).

- 26> [실시예 5] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 27> 벤조산 대신에 4-프로필 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.5g, 42%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 28> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.55
- 29>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.83(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 7.48(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 2.60(m, 2H), 1.51(m, 2H), 0.95(m, 3H).
- 30> [실시예 6] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 31> 벤조산 대신에 4-이소프로필 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(14.3g, 48%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 32> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.50
- 33>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 2.80(m, 1H), 1.30(d, 6H,  $J$  = 6.9Hz).
- 34> [실시예 7] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 35> 벤조산 대신에 4-부틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 36> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- 37>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.20(s, 1H), 10.42(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 2.60(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.41(m, 2H), 0.95(m, 3H).

- 38> [실시예 8] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 39> 벤조산 대신에 4-tert-부틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.8g, 46%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 40> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 41>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.81(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.51(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 1.25(s, 9H).
- 42> [실시예 9] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 43> 벤조산 대신에 3,4-디메틸 벤조산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 44> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- 45>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.93(m, 3H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.50(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 2.47(s, 3H), 2.45(s, 3H).
- 46> [실시예 10] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-벤즈아미드의 제조
- 47> 실시예 1의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-(페닐 카보닐아미노)벤조에이트(34.7g, 0.16mol)를 N,N-디메틸포름아미드 250ml에 녹이고, 10°C 빙수욕에서 냉각하여 소듐 하이드라이드 (20.7g, 0.16mol)를 N,N-디메틸포름아미드 50ml에 녹여 천천히 적가하였다. 이 반응액에 브로모 메탄(32g, 0.16mol)을 적가하고 반응액을 1시간 동안 추가 교반하였다. 추가로 2시간 동안

교반한 뒤 용매를 증류하고 잔사를 초산에틸 300ml에 녹인 후, 초산에틸 용액을 5% 염산과 증류수로 세척하고 황산마그네슘과 활성탄을 가하여 건조, 탈색하였다. 불용물을 여과하고 여액을 감압 하에서 증발시켜 반응 생성물인 메틸 4-(페닐 카보닐아미노)-N-메틸-벤조에이트 (33.5g, 85% 수율)를 미색 고체로 얻었다. 이 이후의 방법은 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 38%)을 미색의 고체로 얻었다.

148> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.52

149>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.01(m, 5H), 7.64(m, 4H), 3.32(s, 3H).

50> [실시예 11] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-메틸페닐]카르복시아미드의 제조

51> 실시예 2의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-메틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.2g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.

52> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53

53>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.83(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.52(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.30(s, 3H), 2.45(s, 3H).

54> [실시예 12] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3-메틸페닐]카르복시아미드의 제조



- 55> 실시예 3의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(3-메틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.2g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 56> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f = 0.51$
- 57>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.93(m, 6H), 7.20(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.44(s, 3H).
- 58> [실시예 13] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-에틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 59> 실시예 4의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-에틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(10.4g, 42%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 60> TLC(초산에틸:헥산 = 1:4)  $R_f = 0.50$
- 61>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.91(m, 4H), 7.81(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.50(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.31(s, 3H), 2.51(m, 2H), 1.40(m, 3H).
- 62> [실시예 14] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-프로필페닐]카르복시아미드의 제조

- 63> 실시예 5의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-프로필페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.4g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 64> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.55
- 65>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.83(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 7.48(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 3.34(s, 3H), 2.50(m, 2H), 1.51(m, 2H), 0.95(m, 3H).
- 66> [실시예 15] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 67> 실시예 6의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-이소프로필페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(10.1g, 40%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 68> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.50
- 69>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.35(s, 3H), 3.0(m, 1H), 1.30(d, 6H,  $J$  = 6.9Hz).
- 70> [실시예 16] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-부틸페닐]카르복시아미드의 제조

71> 실시예 7의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-부틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.1g, 47%)을 미색의 고체로 얻었다.

72> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53

73>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.23(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.83(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.53(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.30(m, 3H), 2.49(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.41(m, 2H), 0.95(m, 3H).

74> [실시예 17] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드의 제조

75> 실시예 8의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(tert-부틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.1g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.

76> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51

77>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.21(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.90(m, 4H), 7.79(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.43(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.32(s, 3H), 1.25(s, 9H).

78> [실시예 18] N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드의 제조

- 79> 실시예 9의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(3,4-디메틸페닐)카보닐아미노]벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.2g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 80> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.52
- 81>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.25(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.94(m, 3H), 7.82(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.49(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.30(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.45(s, 3H).
- 82> [실시예 19] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐]벤즈아미드의 제조
- 83> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(10.0g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 84> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- 85>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.01(m, 5H), 7.64(m, 4H), 3.20(s, 2H).
- 86> [실시예 20] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 87> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 88> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.52

- 89>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.94(m, 4H), 7.80(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.49(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.21(s, 2H), 2.45(s, 3H).
- 90> [실시예 21] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 91> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 3과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 92> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f = 0.52$
- 93>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.91(m, 6H), 7.22(m, 2H), 3.21(s, 2H), 2.44(s, 3H).
- 94> [실시예 22] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 95> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 4와 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.9g, 45%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 96> TLC(초산에틸:헥산 = 1:4)  $R_f = 0.50$
- 97>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.91(m, 4H), 7.81(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.50(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.21(s, 2H), 2.51(m, 2H), 1.40(m, 3H).

- 98> [실시예 23] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 99> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 목적물(13.1g, 46%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 00> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.55
- 01>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.23(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.92(m, 4H), 7.83(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 7.48(d, 1H,  $J$  = 7.8Hz), 3.20(s, 2H), 2.50(m, 2H), 1.51(m, 2H), 0.95(m, 3H).
- 02> [실시예 24] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 03> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 6과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.1g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 04> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.50
- 05>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.93(m, 4H), 7.81(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.48(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.23(s, 2H), 3.01(m, 1H), 1.30(d, 6H,  $J$  = 6.9Hz).

- 6> [실시예 25] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 7> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 8> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- 9>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.22(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.91(m, 4H), 7.83(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.52(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.19(s, 2H), 2.49(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.41(m, 2H), 0.95(m, 3H).
- 10> [실시예 26] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 11> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 8과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.0g, 42%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 12> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 13>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 11.22(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.91(m, 4H), 7.83(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.52(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.20(s, 2H), 1.25(s, 9H).
- 14> [실시예 27] N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드의 제조

- 5> 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-아미노 페닐아세트산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 9와 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.9g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 6> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.52
- 7>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.92(m, 3H), 7.80(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.47(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 3.21(s, 2H), 2.48(s, 3H), 2.44(s, 3H).
- 8> [실시예 28] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-벤즈아미드의 제조
- 19> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.8g, 46%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 20> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 31>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.01(m, 4H), 7.60(m, 5H).
- 22> [실시예 29] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 23> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-메틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.6g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 24> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.49



- 5>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.10(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.98(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.80(m, 4H), 2.44(s, 3H).
- 6> [실시예 30] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 7> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 3-메틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.6g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 8> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f = 0.49$
- 9>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.10(m, 6H), 7.90(m, 2H), 2.42(s, 3H).
- 30> [실시예 31] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 31> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-에틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 45%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 32> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f = 0.51$
- 33>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.12(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.97(d, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.81(m, 4H), 2.53(m, 2H), 1.42(m, 3H).
- 34> [실시예 32] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드의 제조

- 35> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-프로필아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.6g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 36> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.53
- 37>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.13(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.96(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.88(m, 4H), 2.46(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.98(m, 3H).
- 38> [실시예 33] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 39> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-이소프로필아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.2g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 40> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 41>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.11(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.99(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.81(m, 4H), 2.99(m, 1H), 1.30(d, 6H,  $J$  = 6.9Hz).
- 42> [실시예 34] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 43> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-부틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.

4> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51

5>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.13(d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.95(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.88(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.95(m, 3H).

16> [실시예 35] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드의 제조

17> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 4-tert-부틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.

18> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51

19>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.15(d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.94(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.85(m, 4H), 1.40(s, 9H).

50> [실시예 36] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드의 제조

51> 벤조산 대신에 모노 테레프탈레이트, 메틸 4-아미노 벤조에이트 대신에 3,4-디메틸아닐린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.6g, 43%)을 미색의 고체로 얻었다.

52> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.49

53>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.10(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.98(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.84(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.42(s, 3H).

- 4> [실시예 37] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-벤즈아미드의 제조
- 5> 실시예 28의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-(페닐 카바모일)벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.0g, 40%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 6> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 7>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.29(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.01(m, 4H), 7.60(m, 5H), 3.20(s, 3H).
- 8> [실시예 38] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 9> 실시예 29의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-메틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.0g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 30> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 31>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.11(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.98(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.91(m, 4H), 3.20(s, 3H), 2.50(s, 3H).
- 32> [실시예 39] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 63> 실시예 30의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(3-메틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.0g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.

4> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51

5>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.10(m, 6H), 7.88(m, 2H), 2.50(s, 3H).

6> [실시예 40] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드의 제조

7> 실시예 31의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-에틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.0g, 40%)을 미색의 고체로 얻었다.

8> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.55

9>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.13(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.97(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.89(m, 4H), 3.20(s, 3H), 2.46(m, 2H), 0.98(m, 3H).

70> [실시예 41] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드의 제조

71> 실시예 32의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-프로필페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.8g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.

72> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.55

73>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.12(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.96(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.89(m, 4H), 3.20(s, 3H), 2.46(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.98(m, 3H).

- 74> [실시예 42] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드의 제조
- 75> 실시예 33의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-이소프로필페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(13.2g, 44%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 76> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 77>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.21(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.10(d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.94(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.83(m, 4H), 3.21(s, 3H), 2.50(m, 1H), 1.32(d, 6H,  $J$  = 6.9Hz).
- 78> [실시예 43] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 79> 실시예 34의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(4-부틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.0g, 40%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 80> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 81>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.12(d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.95(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.84(m, 4H), 3.22(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.95(m, 3H).
- 82> [실시예 44] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드의 제조

- 83> 실시예 35에서 중간 단계에 얻은 메틸 4-[(tert-부틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(12.5g, 41%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 84> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 85>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.11(d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.96(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.84(m, 4H), 3.20(s, 3H), 1.24(s, 9H).
- 86> [실시예 45] [4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드의 제조
- 87> 실시예 35의 중간 단계에서 얻은 메틸 4-[(3,4-디메틸페닐)카바모일]벤조에이트를 사용하여 실시예 10과 동일한 방법을 사용하여 목적물(11.0g, 39%)을 미색의 고체로 얻었다.
- 88> TLC(초산에틸:헥산 = 1:1);  $R_f$  = 0.51
- 89>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.11(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.95(d, 2H,  $J$  = 7.8Hz), 7.94(m, 3H), 3.20(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.50(s, 3H).
- 90> [시험예 1] 레티노익산 수용체의 친화력 측정
- 91> 상기 실시예 1~45로 부터 얻은 히드록삼산 유도체들의 레티노익산 수용체 친화력을 레티놀 및 레티노익산과 비교하여 측정하였다.
- 92> 수용체 발현 플라스미드(plasmid), pECE-RAR alpha 와 pECE-RAR gamma 는 선행방법(Mol. Cell. Biol. 1996, 16, 1138-1149)에 의해서 제조하였다. RARE reporter인 RARE-tk-Luc는 b-RARE-tk-CAT로부터 얻은 RARE 단편(fragment)을 pGL3 루시퍼라아제 기본 벡터(Luciferase

basic vector)에 삽입하여 얻었다. CV-1 세포는 ATCC(American Type culture collection)으로부터 얻었다. 시험은 2.5%의 우태아 혈청이 함유된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Media) 배지가 들어있는 96공 평판배양기(96-well microtiter plate)에 CV-1 세포를 5,000 세포/공(well)이 되도록 분주하여 배양하였다. 24시간 경과후 LipofectaminPlus(GIBCO BRL, grand island, NY)를 이용하여 pECE-RAR alpha (10ng), pECE-RAR gamma (10ng)를 리포터 플라스미드(reporter plasmid, 100ng), 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 발현 벡터(100ng)를 형질감염(transfection)시켰다. 24시간 경과 후 상기 실시예 1~45의 히드록삼산 유도체, 레티놀은  $10^{-4}$  몰농도로 처리하고 레티노익산을 이보다 10배 낮은 농도인  $10^{-5}$  몰농도로 24시간 동안 처리하였다.



【표 1】

물 질	루시퍼라아제 활성 RAR alpha	루시퍼라아제 활성 RAR gamma	물 질	루시퍼라아제 활성 RAR alpha	루시퍼라아제 활성 RAR gamma
비처리군	1000	5000	실시예 22	17500	11200
레티놀	2500	6000	실시예 23	13920	11300
레티노익산	25000	10000	실시예 24	12900	10700
실시예 1	10000	12000	실시예 25	18900	10600
실시예 2	12000	11200	실시예 26	23500	12000
실시예 3	11600	10000	실시예 27	23100	10700
실시예 4	12000	12300	실시예 28	13900	11000
실시예 5	18000	11000	실시예 29	14500	11300
실시예 6	14500	12300	실시예 30	16700	11200
실시예 7	12000	11700	실시예 31	19000	10300
실시예 8	10002	12000	실시예 32	17500	10400
실시예 9	12000	12000	실시예 33	18700	10100
실시예 10	14500	11300	실시예 34	14300	11200
실시예 11	12000	11200	실시예 35	14300	11211
실시예 12	18000	10300	실시예 36	14500	11200
실시예 13	14500	10400	실시예 37	12300	11212
실시예 14	12300	11200	실시예 38	13200	11123
실시예 15	12400	11700	실시예 39	12200	11700
실시예 16	12900	11400	실시예 40	15500	11200
실시예 17	10020	11200	실시예 41	14500	12100
실시예 18	12200	12300	실시예 42	12300	11212
실시예 19	13000	13200	실시예 43	13400	12210
실시예 20	12100	11210	실시예 44	12400	12130
실시예 21	13200	12100	실시예 45	14500	12300

294> 이와 같은 레티노익산 수용체 친화력 결과로부터 상기 실시예 1~45로부터 얻은 히드록삼산 유도체들은 레티노이드 화합물로 간주됨을 알 수 있었다.

295> [시험예 2] 콜라겐 생합성 촉진

296> 상기 실시예 1~45로 부터 얻은 히드록삼산 유도체들의 콜라겐 생합성 촉진 효과를 레티놀 및 레티노익산과 비교하여 측정하였다.

'97> 섬유아세포(fibroblast)를 24 공(well)에 1 공 당  $10^5$ 개씩 파종(seeding)하여 90% 정도 자랄 때까지 배양하였다. 이를 24시간 동안 무혈청 DMEM 배지로 배양한 후 무혈청 배지에 녹여진 상기 실시예 1~45의 히드록삼산 유도체들, 레티놀 및 레티노익산을  $10^{-4}$  몰농도로 처리하고 24시간 동안  $CO_2$  배양기에서 배양하였다. 이들의 상층액을 떼내어 프로콜라겐 형(I) ELISA 키트(procollagen type(I))를 이용하여 프로콜라겐(procollagen)의 증감여부를 보았다. 그 결과를 표 2로 나타내었으며, 합성능은 비처리군을 100으로 하여 대비한 것이다.

'98> 【표 2】

물질	합성능(%)	물질	합성능(%)
비처리군	100	실시예 22	123
레티놀	120	실시예 23	112
레티노익산	125	실시예 24	121
실시예 1	105	실시예 25	132
실시예 2	118	실시예 26	121
실시예 3	120	실시예 27	109
실시예 4	119	실시예 28	108
실시예 5	125	실시예 29	111
실시예 6	124	실시예 30	121
실시예 7	109	실시예 31	121
실시예 8	112	실시예 32	109
실시예 9	120	실시예 33	105
실시예 10	122	실시예 34	108
실시예 11	117	실시예 35	115
실시예 12	115	실시예 36	116
실시예 13	112	실시예 37	108
실시예 14	120	실시예 38	121
실시예 15	111	실시예 39	112
실시예 16	130	실시예 40	107
실시예 17	120	실시예 41	109
실시예 18	122	실시예 42	110
실시예 19	131	실시예 43	121
실시예 20	121	실시예 44	127
실시예 21	120	실시예 45	122

'99> [시험예 3] 콜라게나아제 발현 억제 효능 측정

- 00> 상기 실시예 1~45로 부터 얻은 히드록삼산 유도체들의 콜라게나아제 생성 저해능을 레티놀 및 레티노익산과 비교하여 측정하였다.
- 01> 시험은 2.5%의 우태아 혈청이 함유된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Media) 배지가 들어있는 96공 평판배양기(96-well microtiter plate)에 인간의 섬유아세포를 5,000 세포/공(well)이 되도록 넣고, 90% 정도 자랄 때까지 배양하였다. 그 후 무혈청 DMEM 배지에서 24시간 배양한 다음, 무혈청 DMEM 배지에 녹여진 상기 실시예 1~45의 히드록삼산 유도체, 레티놀 및 레티노익산을  $10^{-4}$  몰농도로 24시간 동안 처리한 후, 세포배양액을 채취하였다.
- 02> 채취한 세포배양액을 상업적으로 이용가능한 콜라게나아제 측정기구(미국 아머삼파마사사)를 이용하여 콜라게나아제 생성 정도를 측정하였다. 먼저 1차 콜라게나아제 항체가 균일하게 도포된 96-공 평판(96-well plate)에 채워진 세포 배양액을 넣고 3시간 동안 항원-항체 반응을 항온조에서 실시하였다.
- 03> 3시간 후 발색단이 결합된 2차 콜라겐 항체를 96-공 평판(96-well plate)에 넣고 다시 15분간 반응시켰다. 15분 후 발색유발물질을 넣어 실온에서 15분간 발색을 유발시키고, 다시 1M 황산을 넣어 반응(발색)을 중지시키면 반응액의 색깔은 노란색을 띄며 반응 진행의 정도에 따라 노란색의 정도가 다르게 나타났다.
- 04> 노란색을 띄는 96-공 평판(96-well plate)의 흡광도를 흡광계를 이용하여 405nm에서 측정하였고, 하기 수학적 식 1에 의해 콜라게나아제의 합성정도를 계산하였다. 이때 조성물을 처리하지 않은 군의 채워진 세포배양액의 반응 흡광도를 대조군으로 하였다.

05&gt;

$$\text{콜라게나아제발현정도(\%)} = \frac{\text{상기물질처리세포군의흡광도}}{\text{대조군의흡광도}} \times 100$$

【수학적 식 1】

106> 세포에서의 콜라게나아제 발현의 저해를 측정한 결과를 하기 표 3에 나타내었으며, 본 발명에 의한 히드록삼산 유도체들이 *in vitro* 에서 콜라게나아제 발현을 저해함을 확인할 수 있었다. 발현 저해능은 비처리군의 합성능을 100으로 하여 대비한 것이다.

107> 【표 3】

물질	콜라게나아제 발 현 정도(%)	물질	콜라게나아제 발 현 정도(%)
비처리군	100	실시예 17	78
레티놀	85	실시예 18	87
레티노익산	60	실시예 19	67
실시예 1	78	실시예 20	77
실시예 2	68	실시예 21	83
실시예 3	80	실시예 22	81
실시예 4	78	실시예 23	85
실시예 5	79	실시예 24	90
실시예 6	85	실시예 25	68
실시예 7	84	실시예 26	70
실시예 8	90	실시예 27	87
실시예 9	65	실시예 28	78
실시예 10	64	실시예 29	77
실시예 11	70	실시예 30	88
실시예 12	72	실시예 31	78
실시예 13	79	실시예 32	81
실시예 14	80	실시예 33	83
실시예 15	81	실시예 34	79
실시예 16	78	실시예 35	87
실시예 17	70	실시예 41	81
실시예 18	68	실시예 42	80
실시예 19	77	실시예 43	76
실시예 20	76	실시예 44	77
실시예 21	70	실시예 45	75

108> [시험예 4] 엘라스테아제 발현 억제 효능 측정

109> 상기 실시예 1~45로 부터 얻은 히드록삼산 유도체들의 엘라스테아제 생성 저해능을 레티놀 및 레티노익산과 비교하여 측정하였다.

- 10> 시험은 2.5%의 우태아 혈청이 함유된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Media) 배지가 들어있는 96공 평판배양기(96-well microtiter plate)에 인간의 섬유아세포를 5,000 세포/공(well)이 되도록 넣고, 90% 정도 자랄 때까지 배양하였다. 그 후 무혈청 배지로 24시간 배양하고, 무혈청 배지에 녹여진 상기 실시예 1~45의 히드록삼산 유도체, 레티놀 및 레티노익산을  $10^{-4}$  몰농도로 24시간 동안 처리한 후, 세포배양액을 채취하였다.
- 11> 채워진 세포배양액을 상업적으로 이용가능한 엘라스테아제 측정기구(미국 아머삼파마사)를 이용하여 엘라스테아제 생성 정도를 측정하였다. 먼저 1차 엘라스테아제 항체가 균일하게 도포된 96-공 평판(96-well plate)에 채워진 세포 배양액을 넣고 3시간 동안 항원-항체 반응을 항온조에서 실시하였다.
- 12> 3시간 후 발색단이 결합된 2차 엘라스틴 항체를 96-공 평판(96-well plate)에 넣고 다시 15분간 반응시켰다. 15분 후 발색유발물질을 넣어 실온에서 15분간 발색을 유발시키고, 다시 1M 황산을 넣어 반응(발색)을 중지시키면 반응액의 색깔은 노란색을 띄며 반응 진행의 정도에 따라 노란색의 정도가 다르게 나타났다.
- 13> 노란색을 띄는 96-공 평판(96-well plate)의 흡광도를 흡광계를 이용하여 405nm에서 측정하고, 하기 수학적 2에 의해 엘라스테아제의 합성정도를 계산하였다. 이때 조성물을 처리하지 않은 군의 채워진 세포배양액의 반응 흡광도를 대조군으로 하였다.

$$14> \text{엘라스테아제발현정도}(\%) = \frac{\text{상기물질처리세포군의흡광도}}{\text{대조군의흡광도}} \times 100$$

【수학적 2】

315> 세포에서의 엘라스테아제 발현의 저해를 측정한 결과를 하기 표 4에 나타내었고, 본 발명에 의한 히드록삼산 유도체들이 *in vitro* 에서 엘라스테아제 발현을 저해함을 확인할 수 있었다. 발현 저해능은 비처리군의 합성능을 100으로 하여 대비한 것이다.

316> 【표 4】

물질	엘라스테아제 발 현 정도(%)	물질	엘라스테아제 발 현 정도(%)
비처리군	100	실시예 22	86
레티놀	88	실시예 23	87
레티노익산	68	실시예 24	79
실시예 1	79	실시예 25	70
실시예 2	78	실시예 26	69
실시예 3	69	실시예 27	63
실시예 4	70	실시예 28	70
실시예 5	78	실시예 29	71
실시예 6	79	실시예 30	79
실시예 7	77	실시예 31	80
실시예 8	69	실시예 32	69
실시예 9	67	실시예 33	87
실시예 10	80	실시예 34	90
실시예 11	84	실시예 35	78
실시예 12	75	실시예 36	76
실시예 13	76	실시예 37	81
실시예 14	77	실시예 38	80
실시예 15	82	실시예 39	83
실시예 16	79	실시예 40	87
실시예 17	80	실시예 41	87
실시예 18	78	실시예 42	78
실시예 19	79	실시예 43	77
실시예 20	82	실시예 44	87
실시예 21	80	실시예 45	80

317> [시험예 5] 동물에 대한 피부 일차자극시험

318> 1) 시험방법

319> 건강한 수컷 토끼 46 마리를 이용하여, 각각 등 부위의 털을 깎은 후 약 2.5cm×2.5cm 정도의 크기로, 좌측 구획은 대조구획으로써 아무것도 도포하지 않고, 우측 구획에는 실시예 1~45의 화합물 1% 용액(용매로는 1,3-부틸렌글리콜:에탄올 =7:3 사용)을 0.5ml씩 도포하였다. 도포한 지 24 시간 및 72 시간 경과 후에 발생하는 홍반과 가피 형성, 부종 형성 등의 자극성 유무를 관찰하였으며, 피부반응의 평가는 "의약품 등의 독성시험기준"을 이용하여, 하기 표 5와 같이 점수화하였다.

320> 또한, 평가결과에 대한 자극성 정도의 판정은 일반적으로 많이 사용되는 Draize의 P.I.I.(Primary Irritation Index)의 산출 방법에 따라 행하였으며, 그 결과를 레티노익산과 비교하여 하기 표 6에 나타내었다.

321> 【표 5】

피부 반응의 정도		점수
1) 홍반과 가피 형성	홍반이 없음	0
	아주 경한 정도의 홍반(눈에 거의 보이지 않을 정도)	1
	명료한 홍반	2
	중등도의 강한 홍반	3
	심홍색의 강한 홍반과 가피 형성	4
2) 부종성	부종 없음	0
	매우 가벼운 부종(눈에 거의 보이지 않을 정도)	1
	명료한 부종(주위와 명료한 구분이 됨)	2
	중등도의 부종(1mm 정도 부어 올랐을 경우)	3
	강한 부종(1mm 이상 부어오르고 노출부위 밖까지 확장된 상태)	4

322>

【표 6】

시험물질	P.I.I.	판정	시험물질	P.I.I.	판정
레티노익산	1.830	경자극	실시예 23	0.568	무자극
실시예 1	0.375	무자극	실시예 24	0.765	무자극
실시예 2	0.345	무자극	실시예 25	0.234	무자극
실시예 3	0.375	무자극	실시예 26	0.456	무자극
실시예 4	0.350	무자극	실시예 27	0.567	무자극
실시예 5	0.375	무자극	실시예 28	0.678	무자극
실시예 6	0.315	무자극	실시예 29	0.245	무자극
실시예 7	0.312	무자극	실시예 30	0.456	무자극
실시예 8	0.330	무자극	실시예 31	0.456	무자극
실시예 9	0.470	무자극	실시예 32	0.567	무자극
실시예 10	0.410	무자극	실시예 33	0.145	무자극
실시예 11	0.500	무자극	실시예 34	0.546	무자극
실시예 12	0.231	무자극	실시예 35	0.367	무자극
실시예 13	0.789	무자극	실시예 36	0.987	무자극
실시예 14	0.567	무자극	실시예 37	0.900	무자극
실시예 15	0.123	무자극	실시예 38	0.345	무자극
실시예 16	0.321	무자극	실시예 39	0.367	무자극
실시예 17	0.223	무자극	실시예 40	0.468	무자극
실시예 18	0.421	무자극	실시예 41	0.342	무자극
실시예 19	0.321	무자극	실시예 42	0.234	무자극
실시예 20	0.321	무자극	실시예 43	0.331	무자극
실시예 21	0.423	무자극	실시예 44	0.412	무자극
실시예 22	0.321	무자극	실시예 45	0.321	무자극

23> 상기 표 6에서 알 수 있듯이, 상기 실시예 1~45에서 제조한 히드록삼산 유도체들은 피부 자극이 없었다. 따라서, 본 발명에 의한 히드록삼산 유도체가 종래의 레티놀 또는 레티노익산과 비교하여 탄력 개선 효과는 동등한 수준으로 유지하면서도, 안정성이 우수하고 피부 자극이 적어 탄력개선용 피부외용제 조성물에 적합하게 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

24> [시험예 6] 광독성 시험

25> 백색의 기니아 피그(guinea pig) 20 마리의 등 부위를 제모한 다음, 고정기로 복위 고정하고, 등의 양쪽에 2cm×2cm의 구획으로 각각 3부위씩 6부위를 정하여, 우측 구획을 광차단 대



조 부위로 하고, 좌측 구획을 광조사 부위로 하였다. 음성 대조군으로 부형제(vehicle; 1,3-부틸렌글리콜:에탄올 = 7:3 사용)를, 양성 대조군으로 0.1% 8-MOP(methoxypsoralene)를 사용하여, 실시예 1~45의 히드록삼산 유도체를 1,3-부틸렌글리콜:에탄올 = 7:3으로 혼합한 용매에 용해한 1 %(w/v) 용액을 각각 50 $\mu$ l씩 균등하게 도포하였다.

26> 30분 경과 후에 동물의 좌측 부위를 알루미늄 호일로 차광하고, 자외선 장치(Waldmann)를 이용하여 UVA(320~380nm)로 약 10cm의 거리에서 최종 에너지가 15 J/cm<sup>2</sup>이 되도록 하여 조사하였다. 이후 24, 48 및 72 시간 경과 후 기니아 피그의 피부 반응을 관찰하였으며, 피부 반응의 평가는 상기 표 5에 따라 홍반과 부종을 각각 0~4 까지로 점수화하고, 그 합계를 구하여 평가하였다.

27> 평가는 24, 48 및 72시간 경과 후에 각각 판정하였을 때 가장 높은 수치를 나타낼 때의 값을 선택하여, 하기 수학적 3과 같이 동물 피부자극 지수(Irritation index)를 구한 다음, 하기 수학적 4에 의해 광독성 지수를 계산하였다. 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

28> 【수학적 3】 동물 피부자극 지수(Irritation index)

29> 
$$=(\sum \text{홍반지수의 최대값} + \sum \text{부종 지수의 최대값})/\text{동물수}$$

30> 【수학적 4】 광독성 지수(Phototoxic index)

31> 
$$=(\text{UV광 조사 부위에서의 동물 피부자극 지수(Irritation index of UV irradiation site)}) - (\text{비-조사 부위에서의 동물 피부자극 지수(Irritation index of UV non-irradiation site)})$$

## 32&gt; 【표 7】

시험물질	광독성 지수	판정	시험물질	광독성 지수	판정
실시예 1	0	비-광독성	실시예 24	0	비-광독성
실시예 2	0	비-광독성	실시예 25	0	비-광독성
실시예 3	0	비-광독성	실시예 26	0	비-광독성
실시예 4	0	비-광독성	실시예 27	0	비-광독성
실시예 5	0	비-광독성	실시예 28	0	비-광독성
실시예 6	0	비-광독성	실시예 29	0	비-광독성
실시예 7	0	비-광독성	실시예 30	0	비-광독성
실시예 8	0	비-광독성	실시예 31	0	비-광독성
실시예 9	0	비-광독성	실시예 32	0	비-광독성
실시예 10	0	비-광독성	실시예 33	0	비-광독성
실시예 11	0	비-광독성	실시예 34	0	비-광독성
실시예 12	0	비-광독성	실시예 35	0	비-광독성
실시예 13	0	비-광독성	실시예 36	0	비-광독성
실시예 14	0	비-광독성	실시예 37	0	비-광독성
실시예 15	0	비-광독성	실시예 38	0	비-광독성
실시예 16	0	비-광독성	실시예 39	0	비-광독성
실시예 17	0	비-광독성	실시예 40	0	비-광독성
실시예 18	0	비-광독성	실시예 41	0	비-광독성
실시예 19	0	비-광독성	실시예 42	0	비-광독성
실시예 20	0	비-광독성	실시예 43	0	비-광독성
실시예 21	0	비-광독성	실시예 44	0	비-광독성
실시예 22	0	비-광독성	실시예 45	0	비-광독성
실시예 23	0	비-광독성			

33> 상기 표 7을 통해 알 수 있는 바와 같이, 상기 실시예 1~45에서 제조한 히드록삼산 유도체들의 광독성 지수가 0으로 나타났으며, 일반적으로 광독성이 없는 것으로 판정되는 기준인 0.5 보다 훨씬 낮은 수치임을 확인할 수 있었다.

## 【발명의 효과】

34> 이상에서 살펴본 바와 같이 본 발명에 의한 히드록삼산 유도체들은 레티노익산 수용체에 작용함으로 인하여 콜라겐 생합성 증진과 콜라게나아제, 엘라스테아제의 발현을 억제하는 효과를 나타냈으며, 레티노이드 화합물의 가장 큰 문제점인 피부 자극 및 피부 독성을 나타내지 않

102-10020401

출력 일자: 2004/5/28

으므로, 노화현상인 탄력감소 개선을 목적으로 하는 의약품 및 피부 외용제로 유용하게 사용될 수 있다.

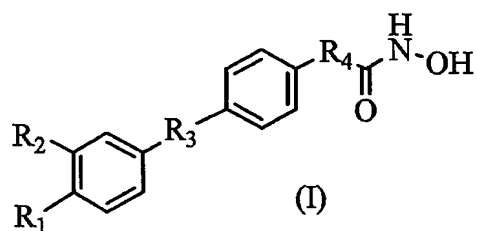
i35>

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 히드록삼산 유도체:

## [ 화학식 1]



상기 식 중에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 알킬 또는  $C_{3-6}$ 의 알킬 고리이고;

$R_3$ 는 CONH, NHCO, CONR<sub>5</sub>, 또는 NR<sub>5</sub>CO 이며, 이때,  $R_5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$ 의 알킬이고; 및

$R_4$ 는  $-(CH)_n-$  이며,  $n = 0, 1$ 이다.

## 【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 히드록삼산 화합물은

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]벤즈아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-벤즈아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-에틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐]벤즈아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3-메틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-에틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-이소프로필페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,

N-[4-(N-히드록시 카바모일 메틸)페닐][3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-벤즈아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-벤즈아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3-메틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-에틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-프로필페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-이소프로필페닐]카르복시아미드,

드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-부틸페닐]카르복시아미드,

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[4-tert-부틸페닐]카르복시아미드, 및

[4-(N-히드록시 카바모일)페닐]-N-메틸-N-[3,4-디메틸페닐]카르복시아미드

로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 히드록삼산 유도체.

#### 【청구항 3】

a) 벤조산과 메틸 4-아미노 벤조에이트 또는 4-아미노 페닐 아세트산 메틸에스테르와 반응시켜 벤즈아미드 화합물을 제조하는 단계;

b) 생성된 벤즈아미드의 아미드 결합을 알킬로 치환하는 단계;

c) 생성된 벤즈아미드 또는 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물이 가지고 있는 메틸에스테르를 가수분해하여 산을 제조하는 단계; 및

d) 상기 산과 히드록실 아민 염산염을 반응시켜 히드록삼산 유도체를 제조하는 단계;

를 포함하는 제 1항에 기재된 히드록삼산 유도체의 제조방법.

#### 【청구항 4】

a) 아닐린과 모노 메틸 테레프탈레이트를 반응시켜 벤즈아미드 화합물을 제조하는 단계;

b) 생성된 벤즈아미드의 아미드 결합을 알킬로 치환하는 단계;

c) 생성된 벤즈아미드 또는 알킬기가 치환된 벤즈아미드 화합물이 가지고 있는 메틸에스테르를 가수분해하여 산을 제조하는 단계; 및

d) 제조된 산과 히드록실 아민 염산염을 반응시켜 히드록삼산 유도체를 제조하는 단계;  
를 포함하는 제 1항에 기재된 히드록삼산 유도체의 제조방법.

【청구항 5】

제 1항에 의한 히드록삼산 유도체를 유효성분으로 함유하는 피부노화 방지용  
피부외용제.

【청구항 6】

제 1항에 의한 히드록삼산 유도체를 유효성분으로 함유하는 콜라게나아제 발현 억제제.

【청구항 7】

제 1항에 의한 히드록삼산 유도체를 유효성분으로 함유하는 엘라스테아제 발현 억제제.